

Ecole supérieure de Pharmacie de Montpellier

ÉTUDE CHIMIQUE ET PHARMACEUTIQUE

DU

PYRAMIDON

(Phényldiméthylamidodiméthylisopyrrazolone)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE

A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

Le 10 mars 1906

POUR OBTENIR LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

(Mention Pharmacie)

PAR

Gaston PÉGURIER

Pharmacien à Nice



LYON

A. STORCK & C^o, IMPRIMEURS-ÉDITEURS

8, Rue de la Méditerranée, 8

—
1906

Ecole supérieure de Pharmacie de Montpellier

ÉTUDE CHIMIQUE ET PHARMACEUTIQUE

DU

PYRAMIDON

(Phényldiméthylamidodiméthylisopyrrazolone)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE

A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

Le 10 mars 1906

POUR OBTENIR LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

(Mention Pharmacie)

PAR

Gaston PÉGURIER

Pharmacien à Nice



LYON

A. STORCK & C^{ie}, IMPRIMEURS-ÉDITEURS

8, Rue de la Méditerranée, 8

1906

École Supérieure de Pharmacie de Montpellier

PROFESSEURS

MM. G. MASSOL (I. P. )	DIRECTEUR	Physique.
L. COURCHET (I. P. )		{ Histoire naturelle des médicaments. Botanique.
C. ASTRE (I. P. )		
L. PLANCHON (I. P. )		Chimie générale.
F. JADIN (I. P. )		Matière médicale.
H. IMBERT (I. P. )		Pharmacie.
H. FONZES-DIACON (I. P. )		Chimie analytique et Toxicologie.
		Chimie minérale.

COURS COMPLÉMENTAIRES ET AUXILIAIRES

MM. ASTRUC (A. )	chargé de cours	Minéralogie et Hydrologie.
GAUCHER (A. )	chargé de cours	Botanique cryptogamique.
ASTRUC (A. )	chargé de cours	Pharmacie galénique.
TARBOURIECH (A. )	chargé de cours	Analyse qualitative.

AGRÉGÉS

MM. GAUCHER (A. )
ASTRUC (A. )
TARBOURIECH (A. )

Secrétaire : IZARD (I. P. )

JURY	{	MM. JADIN, Professeur, Président.
		ASTRE, Professeur.
		ASTRUC, Agrégé.

NOTA. — L'École de Pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur JADIN

Pharmacien en Chef des Hôpitaux.

A Monsieur le Professeur Agrégé ASTRUC

Docteur ès sciences.

Hommage de ma vive gratitude.

A MES MAÎTRES

DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

ÉTUDE CHIMIQUE ET PHARMACEUTIQUE DU PYRAMIDON

(Phényldiméthylamidodiméthylisopyrrazalone)

AVANT-PROPOS

Le pyramidon, obtenu par Stolz en 1893, a été présenté trois ans plus tard au public médical par Filehne (1), mais son emploi date surtout du moment où MM. Robin et Bardet en ont exposé les propriétés thérapeutiques dans une communication au Congrès de médecine (1900).

Étudié d'abord au point de vue médical par Bertherand, Legendre, Filehne, Hoffmann,

(1) *Berl. klin. Wochens.*, n° 48, 1896.

Kobert, etc., son étude pharmaceutique, moins passionnante il est vrai, mais tout aussi instructive, demeurerait délaissée en attendant que le pyramidon prît rang dans le domaine de la thérapeutique. Ces temps derniers cependant, divers auteurs ont songé à réparer cette lacune qui n'est encore que partiellement comblée.

Il semble, en effet, que tout n'ait pas encore été dit au sujet de ce médicament nouvellement prescrit. Aussi avons-nous tenté d'entreprendre et de compléter, dans la mesure de nos moyens, l'étude pharmaco-chimique de ce produit, en exposant ses propriétés chimiques, son dosage, ses incompatibilités, sans négliger toutefois la partie strictement pharmacologique, complément nécessaire de notre étude.

Mais avant d'aborder notre sujet, il est un devoir que nous ne saurions éluder sans regret, celui de remercier l'inspirateur de ce travail, Monsieur le professeur agrégé Astruc, pour l'intérêt manifeste qu'il a porté à nos recherches en nous admettant dans son laboratoire où l'attention la plus bienveillante non moins que les moyens matériels ne nous ont fait défaut pour

mener à bonne fin la tâche que nous avons entreprise.

Monsieur le professeur Jadin a bien voulu nous faire le grand honneur de présider notre thèse, nous lui adressons l'expression de notre vive reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PREMIÈRE PARTIE

Étude chimique du pyramidon.

CHAPITRE PREMIER

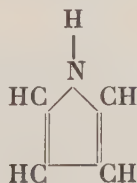
Formule et constitution chimique.

Le pyramidon $C_{13}H_{17}N^3O$ est un dérivé méthylé et amidé de l'antipyrine, ou plus exactement une isopyrrazolone diméthylphénylédiméthylamidée.

Nous allons indiquer brièvement comment on peut établir sa formule en partant du pyrrazol.

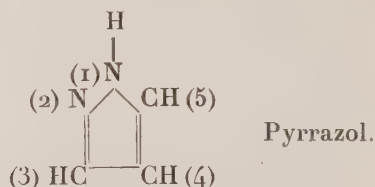
Les pyrrazols résultent du remplacement dans le pyrrol d'un groupement CH par un atome d'azote.

Le pyrrol ayant pour formule :



Pyrrol.

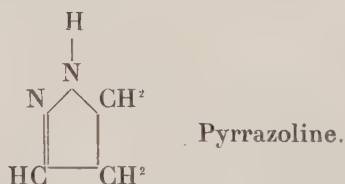
Le pyrrazol est constitué de la manière suivante :



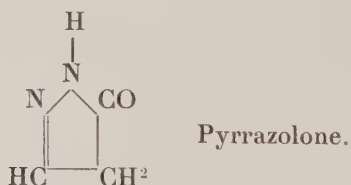
En numérotant comme nous l'avons fait ici, dans le sens convenu par les chimistes, les diverses valences du noyau, nous voyons que les pyrrazols sont les diazols 1. 2. dérivant de l'azol 1. (pyrrol).

Ils sont représentés schématiquement par un pentagone dont les côtés sont alternativement simples et doubles en allant de 1 à 5.

A ces corps se rattachent les pyrrazoline, produits d'addition dihydrogénés des pyrrazols, par rupture d'une double liaison.



Les dérivés de la pyrrazoline qui possèdent une fonction cétone dans le noyau constituent des pyrrazolones :



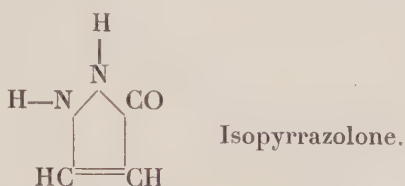
La pyrrazolone est donc une pyrrazoline dans laquelle un atome d'oxygène cétonique est venu

prendre la place de deux atomes d'hydrogène soudés à un atome de carbone du noyau, en position 5.

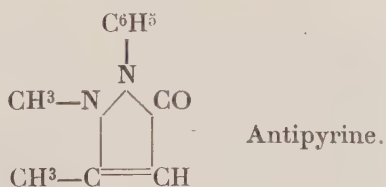
Cette pyrrazolone fondamentale présente, en particulier, un isomère, possédant le même enchainement des atomes, et différant seulement par le mode de saturation de ces atomes.

Cet isomère est l'isopyrrazolone, décrite par Ruhemann et Knorr.

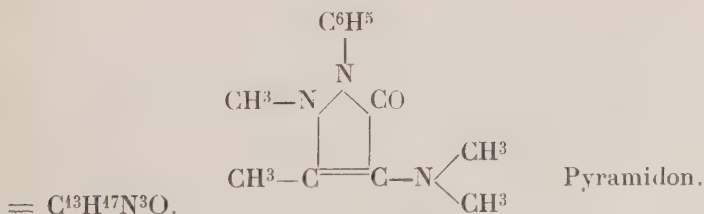
Sa formule est la suivante :



Or, l'antipyrine est précisément une isopyrrazolone diméthylphénylée :

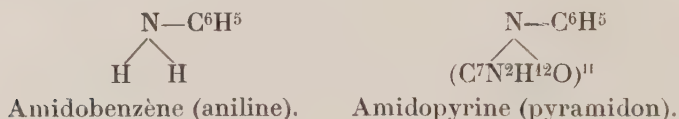


Cela étant, le pyramidon nous apparaît bien maintenant comme une antipyrine diméthylamidée ou une isopyrrazolone diméthylphénylée diméthylamidée, répondant à la formule suivante :



Il est constitué, comme on le voit, par une chaîne fermée pentatomique ne différant de celle de l'anti-pyrine que par le remplacement de l'atome d'hydrogène du groupe CH par (NH²), dans lequel les deux radicaux méthyle CH³ sont venus prendre la place des deux atomes d'hydrogène de NH².

Par l'inspection de la formule du pyramidon on peut constater une parenté assez proche de ce produit avec l'aniline NH². C⁶H⁵ et on peut considérer le pyramidon comme une aniline dans laquelle les deux atomes d'hydrogène de NH² ont été remplacés par le groupe (C⁷N²H¹²O)¹¹.



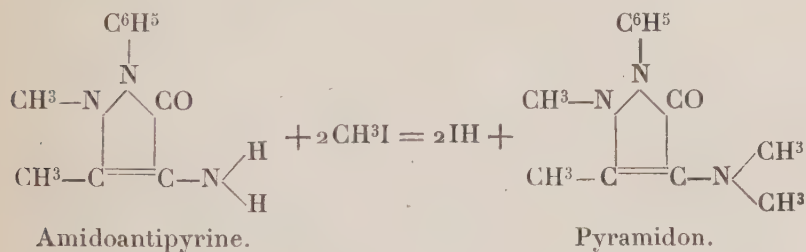
Cette manière de concevoir le pyramidon semble être justifiée dans la pratique par l'analogie qui existe dans les réactions chimiques que présentent ces deux corps, en particulier la coloration violette que donnent ces deux sortes de produits avec les agents d'oxydation.

CHAPITRE II

Préparation du pyramidon.

On obtient le pyramidon en partant de la nitroso-antipyrine ou de la nitroantipyrine, qui, au contact du zinc et de l'acide chlorhydrique, donnent de l'amido antipyrine.

Ce composé, traité par l'iodure de méthyle, échange ses deux atomes d'hydrogène amidés avec deux fois le groupe CH^3 d'une double molécule d'iodure de méthyle, formant ainsi le dérivé diméthylé de l'amido antipyrine (pyramidon), comme l'indique la réaction suivante :



Nous ne nous attarderons pas à fixer les détails de cette opération qui relève plus de la chimie industrielle que de la chimie pharmaceutique, laquelle étudie avant tout les propriétés des corps et leurs caractères.

CHAPITRE III

Propriétés physiques et chimiques.

Le pyramidon se présente sous la forme de petits cristaux brillants et incolores, qui fondent entre 106° et 107° (1), voire 108° (2) suivant les auteurs (3). Il est inodore; nous avons cependant remarqué que cette substance prenait en vieillissant une odeur aromatique légèrement musquée, due probablement à un commencement d'altération du produit.

Sa saveur est moins amère que celle de l'antipyrine. Il se dissout dans les proportions de 1 : 12 d'eau environ. Sa solubilité est plus marquée à chaud, mais une température voisine de $+ 70^{\circ}$ est la plus favorable pour obtenir sa dissolution. Une solution saturée obtenue à cette température se trouble à 100° et s'éclaircit de nouveau quand la température revient à $+ 70^{\circ}$. Le pyramidon projeté à la surface de l'eau est animé d'un mouvement giratoire très

(1) *Pharm. Produkte der Farbwerke vorm M. Lucius Brunning*. Hoechst A. M., 1903.

(2) BERTHELOT et JUNGFLIECH : *Traité de chimie organique*, t. II, p. 1268.

(3) La cause de ces divergences peut tenir au pouvoir hygroscopique du pyramidon.

marqué (propriété qui, d'ailleurs, ne lui appartient pas exclusivement) (1).

Nous avons observé qu'il se dissout très bien dans l'alcool et l'éther et qu'il donne avec le chloral, le naphтол et les divers phénols des combinaisons déliquescents de consistance huileuse. De même, nous pouvons dire qu'il élève le coefficient de solubilité des sels basiques de quinine.

Le pyramidon possède, d'après nos propres recherches, des propriétés alcalines faibles. C'est ainsi que, neutre au tournesol et à la phénolphthaléine, nous avons observé, par contre, qu'il influence l'hélianthine ou orangé Poirrier III et la cochenille.

C'est là, croyons-nous, une propriété intéressante que nous avons mise à profit dans l'essai qualitatif et quantitatif de ce produit.

Le pyramidon se révèle par conséquent comme une substance alcaline, disons mieux, c'est une base, et comme telle, elle se combine avec les acides picrique, camphorique, salicylique, etc., pour donner les sels correspondants.

Le pyramidon participe à la fois des propriétés des alcaloïdes et des pyrrazolones dont il dérive.

Étant une base à formule cyclique, elle possède des relations avec les alcaloïdes. Comme eux, le pyramidon précipite par les réactifs Tanret, Mayer, etc. De même, comme son dérivé la pyrrazolone, il réduit les sels d'or et d'argent ainsi que le chlorure ferrique.

(1) BATTANDIER, *Bull. Sc. pharm.*, 1905, 17, et *Rép. Pharm.*, 1905, 145.

Action des oxydants. — Le pyramidon s'oxyde facilement sous l'influence des divers agents d'oxydation (hypochlorites, acide chromique, etc.) en donnant une réaction analogue à la réaction dite des pyrrazolines de Knorr, se produisant d'ailleurs dans les mêmes conditions et caractérisée par des colorations intenses.

Action de la chaleur. — Le pyramidon se décompose par la chaleur sèche en donnant des vapeurs ammoniacales faisant virer le papier à la phtaléine, puis comme nous l'avons observé encore, des vapeurs à odeur de corne brûlée, azotées par conséquent, et chargées de pyridine que nous avons caractérisée par son inflammabilité ainsi que par son odeur spéciale. Ajoutons que, suivant nos recherches, l'antipyrine fournit également à la distillation sèche des vapeurs faisant virer les réactifs suivants sans influence sur l'antipyrine pure : cochenille, hélianthine, phénol-phtaléine.

Action de l'acide azotique. — Lorsque le pyramidon est traité par l'acide azotique, nous avons remarqué qu'il se produisait une vive réaction. Si, à ce moment, on porte le liquide à ébullition, il se produit, comme précédemment des vapeurs abondantes.

En ayant soin de recueillir ces vapeurs, nous avons obtenu un distillat liquide, de couleur brun marron, formé de gouttelettes huileuses plus lourdes que l'eau et insolubles dans ce liquide, solubles au contraire dans l'alcool et l'éther. Leur odeur était exactement celle de l'essence d'amandes amères.

Le produit de la distillation traité par l'ammoniaque a donné une coloration jaune avec teinte laiteuse.

Ces mêmes gouttes huileuses décantées et dissoutes dans l'alcool nous ont donné par un peu de potasse alcoolique une belle coloration rouge cerise.

Le produit formé n'est autre chose que la nitrobenzine ou essence de mirbane, dont l'odeur caractéristique d'essence d'amandes amères ajoutée aux réactions précédentes et, en particulier, la dernière, ne permet pas de conserver de doute sur sa nature.

Cette réaction ne se manifeste pas, du moins dans ces conditions, avec certains autres composés aromatiques tels que l'antipyrine, par exemple.

Action du sulfate de cuivre. — Le pyramidon est sans action sur la liqueur de Fehling, mais nous avons observé qu'il réagit, en solution, avec le sulfate de cuivre en donnant un produit d'une couleur verte très nette.

Si l'on opère entre 70° et 100°, mais sans dépasser cette dernière température, on remarque que la coloration verte passe au brun marron, en même temps qu'il se dégage un gaz d'une odeur vive et irritante.

Nous avons reconnu que ce gaz n'était autre chose que de l'aldéhyde formique.

Nous l'avons caractérisé chimiquement de la manière suivante :

1° On ajoute quelques gouttes d'eau au tube à expérience contenant la solution de pyramidon et le sulfate de cuivre chauffés, au moment précis où se

produisent les vapeurs formolées. On verse ensuite une partie du liquide légèrement jaune dans un second tube contenant de la liqueur de Fehling portée à ébullition ; il y a immédiatement réduction avec dépôt ultérieur d'oxyde rouge de cuivre ;

2° La partie du liquide mise en réserve pour un second essai sera traitée par le réactif de Lebbin spécial à la formaldéhyde (résorcine et solution concentrée NaOH). On obtient, dans ce cas, une belle coloration rouge à ébullition.

Voici, selon nous, comment on peut se rendre compte de l'action du sulfate de cuivre.

Première phase : Coloration verte et dépôt de même coloration. — On sait que, si l'on précipite une solution de SO^4Cu par une quantité de base insuffisante, il se produit un sulfate basique insoluble qui est vert. Or, le pyramidon se comporte, nous l'avons remarqué, comme une base faible et donne la réaction précédente que l'on ne peut obtenir, d'ailleurs, avec l'antipyrine qui n'influence pas les réactifs des bases.

Ajoutons que, par addition d'un acide, le sulfate basique redevient sulfate neutre et reprend sa coloration bleue.

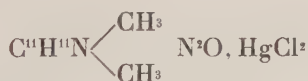
Deuxième phase : Coloration brun marron et production d'aldéhyde formique. — Le sulfate de cuivre chauffé a la propriété de se décomposer avec perte d'oxygène. Dans ce cas, nous pouvons admettre que l'oxygène dégagé vient oxyder le groupe CH^3 du pyramidon en donnant de l'aldéhyde formique CH^3O dont les vapeurs gazeuses se dégagent lentement.

Action du nitrite d'amyle. — Fischer a observé que si l'on combine avec de l'antipyrine des substances nitreuses, telles que, par exemple, du nitrite d'amyle, on obtient un produit de couleur verte qui est de la nitrosoantipyrine.

Nous avons obtenu une réaction analogue avec le pyramidon.

Action de l'hydrate de chloral. — Nous avons indiqué plus haut le phénomène de déliquescence qui se produisait en mélangeant de l'hydrate de chloral et du pyramidon. Nous avons obtenu par dessiccation à l'air libre et sous une cloche à SO_4H^2 des cristaux jaunes à réactions définies et paraissant être une combinaison des deux corps. Il y a là, certainement, matière à une étude distincte que nous entreprendrons s'il y a lieu, avec le concours de M. H. Laval qui a également étudié la question de son côté et a publié ses observations avec nous.

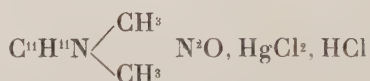
Action du chlorure mercurique. — Comme l'ont montré MM. Astre et Bécamel (1), le pyramidon et le sublimé donnent une combinaison résultant de l'union d'une molécule de pyramidon et d'une molécule de sublimé :



Combinaison fournie par le pyramidon et le sublimé
unis molécule à molécule.

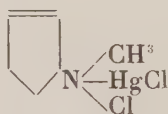
(1) ASTRE et BÉCAMEL : Combinaison chlorurée mercurique du pyramidon, *Bulletin de la Société chimique de Paris*, t. XXXIII, 1084, 1905.

En ajoutant une molécule d'acide chlorhydrique, on obtient une combinaison nouvelle dans laquelle l'acide chlorhydrique est venu se souder au composé précédent :



Combinaison chlorhydrique du pyramidon et du sublimé.

On voit donc, comme l'ont indiqué d'ailleurs les auteurs cités, que le pyramidon donne avec le bichlorure de mercure une combinaison de même constitution que les dérivés mercuriques halogénés étudiés par Hirsch et Schuyten et répondant par suite à la formule :



CHAPITRE IV

Réactions chimiques analytiques.

Le pyramidon peut être caractérisé par un certain nombre de réactions chimiques.

Nous étudierons successivement les réactions colorées et les réactions de précipitation (1).

I. — RÉACTIONS COLORÉES

1° Le pyramidon donne avec le persulfate de soude une coloration bleu violacé virant au violet, puis au rouge, au rose et enfin au jaune.

2° Le bioxyde de sodium et l'acide sulfurique étendu, ajoutés goutte à goutte, donnent la même série de colorations.

Il en est de même pour l'eau bromée et iodée ainsi que pour les divers oxydants (H^2O^2 , hypochlorites alcalins, MnO^2 , PbO , etc.).

* 3° Le réactif bromo-bromuré Lecomte donne la même réaction mais plus accentuée.

(1) Nous emploierons dans nos réactions une solution aqueuse de pyramidon. Dans les cas où nous ferons usage des cristaux secs, nous aurons le soin de l'indiquer.

Quant aux réactions que nous donnons comme *personnelles*, nous les marquerons chacune d'un astérisque (*).

4° Le réactif Mandelin (sulfovanadate d'ammoniaque) donne une coloration brun acajou qui passe au vert olive puis au vert clair.

Si l'on fait la réaction à chaud, on obtient les colorations successives suivantes : vert, jaune brun et brun.

5° Le réactif Flückiger (bichromate de potasse et acide sulfurique dilué) produit une coloration brune devenant vert olive (1).

* 6° Quelques cristaux de pyramidon, traités dans un tube à essai par huit à dix gouttes d'acide azotique très légèrement dilué, donnent à ébullition une belle coloration violette, puis jaune d'ocre et finalement des vapeurs blanches à odeur caractéristique d'essence d'amandes amères.

* 7° Le chlorure mercurieux (calomel) et une égale quantité de pyramidon, additionnés de quelques centimètres cubes d'eau, donnent directement, à froid, une coloration violette qui ne tarde pas à devenir rose en chauffant.

8° Le perchlorure de fer donne avec le pyramidon une teinte bleu violacé intense. Nous avons observé que cette coloration disparaît rapidement, surtout en chauffant, pour faire place à une coloration rouge qui finit par disparaître à son tour, en laissant une liqueur incolore.

* 9° Les acides phénique et valérianique, l'oxycya-

(1) Pour ces diverses réactions non *astérisquées*, voir BARRAL, *Bulletin de Pharmacie de Lyon* (mai 1903) et RODILLON, *Journal de Pharmacie et de Chimie* (15 février 1903).

nure de mercure et le chlorure de zinc liquide du commerce donnent la même coloration.

10° Avec un nitrite et de l'acide sulfurique, on obtient une coloration violette très fugace:

11° La gummoxydase (ferment oxydant de la gomme arabique) donne avec le pyramidon une série de colorations dans l'ordre suivant:

Bleu pâle ;

Violet clair ;

Rose ;

Jaune.

* 12° Le pyramidon fait virer au rose lilas la teinture de cochenille (jaunie par les acides).

* 13° Il jaunit l'hélianthine ou orangé Poirrier III (rougie par les acides).

* 14° Il verdit le sirop et l'infusion de violette.

* 15° Il fait virer au jaune d'or la teinture de mimosa.

* 16° Si l'on met dans un verre de montre quelques cristaux de pyramidon et qu'on ajoute avec une baguette de verre une à deux gouttes d'acide sulfurique concentré, il se produit une coloration brun rouge des cristaux, disparaissant au bout de quelques minutes.

* 17° Quelques cristaux de pyramidon mis dans un verre de montre et traités par de l'acide azotique concentré présentent une coloration bleu violacé.

* 18° En traitant une solution de pyramidon par une petite quantité de chlorhydrate d'apomorphine, il se produit une coloration bleu verdâtre. En agitant

avec le chloroforme, ce dernier se colore en violet et la liqueur surnageante demeure incolore.

* 19° La solution normale d'iodure de fer (liqueur de Dupasquier) donne une coloration verte.

* 20° Le pyramidon prend une coloration violette au contact du chlorure d'or, de la teinture d'iode, ainsi que par l'iodure de potassium ioduré.

* 21° Le pyramidon, chauffé avec le chlorure de zinc en plaques, donne une coloration noire et une odeur fortement alliagée.

* 22° Le pyramidon réagit avec le vanadate de soude en solution acidulée par des traces d'acide sulfurique, en donnant une coloration violette intense s'affaiblissant peu à peu pour tourner au vert clair.

* 23° En remplaçant dans la réaction précédente l'acide sulfurique par l'acide tartrique, on obtient une coloration violette, puis bleu céleste.

* 24° Si l'on met dans un verre de montre une pincée de pyramidon et une petite quantité de sulfate de cuivre en poudre grossière, il se produit, en chauffant légèrement, une belle coloration vert émeraude avec quelques points violets. Si l'on continue à chauffer, le mélange se fond en un liquide brun marron, en même temps qu'il se dégage un gaz à odeur piquante.

* 25° Si l'on opère par voie humide, la réaction s'arrête à la coloration vert émeraude.

* 26° Le pyramidon traité par quelques gouttes de nitrite d'amyle donne une coloration verte très nette. Si l'on ajoute une pincée de cryogénine (métabenzamidosemicarbazide), la coloration vire immédiate-

ment au jaune d'or, puis au bout de peu de temps au rouge orangé.

* 27° L'acide chlorhydrique et le ferricyanure de potassium donnent à ébullition avec le pyramidon la coloration bleu verdâtre signalée par Gay et Fortuné (1) pour l'antipyrine.

* 28° En mettant dans un verre de montre une petite quantité de pyramidon additionné d'une pincée de chlorate de potasse et d'une goutte d'acide chlorhydrique, il se produit une vive réaction avec apparition d'une coloration rouge sang.

* 29° En versant dans un mélange à parties égales d'acide sulfurique et azotique une pincée de pyramidon, il se produit une coloration orangée passant au jaune citron par addition d'eau (2).

II. — RÉACTIONS DE PRÉCIPITATION

1° Le chlorure mercurique (sublimé corrosif) donne avec le pyramidon un précipité blanc.

2° Les tannins de la noix de galle, du quinquina, du cachou, du ratanhia donnent un précipité.

3° Le tannigène précipite en blanc.

4° L'iodure de bismuth et de potassium (réactif de Dragendorff) fournit un précipité jaune orangé.

5° L'iodure de mercure et de potassium (réactif de Tanret) donne un précipité blanc.

(1) GAY et FORTUNÉ, *J. Ph. ch.*, 5^e série, t. XVII, p. 594.

(2) Cette réaction est nettement différentielle avec l'antipyrine qui donne une coloration carmin, puis rose violacé par addition d'eau (réaction signalée par Denigès).

6° Le réactif de Millon (azotate de mercure) agit de même.

* 7° Le pyramidon donne avec l'alun ordinaire un précipité blanc assez dense, tandis que la liqueur surnageante est fluorescente.

8° Les sels minéraux d'argent donnent avec le pyramidon une réaction violette.

* 9° Même réaction avec l'actol (lactate d'argent) et l'argonine (caséinate d'argent) et formation du miroir d'argent.

* 10° Le protargol (albuminate d'argent) donne, avec le pyramidon, une coloration jaune, ensuite brun marron, puis rouge acajou, avec dépôt gris sale sur les bords du tube.

11° L'acide picrique donne un précipité blanc jaunâtre cristallin abondant.

* 12° Le pyramidon produit un précipité blanc floconneux avec les solutions de sels de cinchonine. La réaction n'est pas instantanée, mais elle est complète au bout de quelques minutes.

CHAPITRE V

Analyse du pyramidon.

Le pyramidon ayant une valeur vénale beaucoup plus élevée que l'antipyrine qui s'en rapproche le plus par ses propriétés thérapeutiques, les falsificateurs n'ont pas tardé à nous présenter sous la fausse désignation de pyramidon ou d'amidopyrine de simples mélanges d'antipyrine et de pyramidon, Parfois même la substitution a été totale.

Une vérification est donc nécessaire.

L'examen analytique auquel nous aurons à soumettre le produit comprendra nécessairement : la caractérisation, l'essai et le dosage.

a) CARACTÉRISATION. — On s'assurera des caractères d'identité en utilisant en particulier la réaction du perchlorure de fer, celle de l'acide azotique et celle de l'hélianthine.

On trouvera, d'ailleurs, dans le tableau suivant les caractères spécifiques permettant de différencier le pyramidon d'avec l'antipyrine.

PYRAMIDON ET ANTIPYRINE

Caractères différentiels.

Nom commercial	PYRAMIDON	ANTIPYRINE
Nom scientifique	Phényldiméthylamidodiméthylisopyrazolone.	Phényldiméthylisopyrazolone.
Synonymie	Diméthylamidoantipyrine. Amidopyrine.	Analgésine. Phénazone.
Formule chimique.	$C^{13}H^{17}Az^2O$.	$C^{14}H^{12}Az^2O$.
Solubilité dans l'eau à $+45^{\circ}$	1 pour 42.	1 pour 4.
Point de fusion	106° à 108° .	112° à 113° .
Une solution traitée par le réactif bromo-bromure	Coloration violet améthyste.	Coloration jaune.
Avec le perchlorure de fer.	Coloration violette intense.	Coloration rouge sang.
En ajoutant SO_4H^2 à la solut. ferrique.	Virage au rose.	Coloration jaune.
Quelques cristaux traités par 1 à 2 gouttes NO_3H dans verre montre .	Coloration bleu violacé.	Coloration verte à froid, rouge pourpre à chaud.
Avec 1 goutte SO_3H^2 sur les cristaux	Coloration brun rouge.	Pas de coloration.
En chauffant avec $ZnCl^2$ sec.	Coloration noire et odeur fortement alliagée.	Coloration gris sale et odeur de créoline.
1 ou 2 gouttes de teinture cochenille.	Coloration rose lilas.	Coloration orangée sans virage.
Hélianthine rougie p ^r une trace d'acide	Coloration rose pâle.	Coloration jaune sans virage.
Avec P. E. de SO_3H^2 et NO_3H	Coloration orangée, puis jaune citron par addition d'eau.	Coloration carmin, puis rose violacé par addition d'eau.

L'essai à la cochenille permettra d'éliminer dans les recherches chacun des antipyrétiques : antipyrine, phénacétine, exalgine, acétanilide, lactophénine, citrophène, etc., qui, en raison de leur prix moins élevé, pourraient être substitués au pyramidon. Dans ce cas, il n'y a pas virage avec la cochenille. Il faut en excepter cependant les sels de quinine, rangés eux aussi parmi les antipyrétiques, mais leur saveur amère et leur très faible solubilité ne permettent guère la fraude.

b) ESSAI. — On dissoudra 1 gramme de pyramidon dans 12 grammes d'eau distillée à $+ 15^{\circ}$.

La solution doit être complète et le liquide incolore. Elle ne doit pas avoir d'odeur désagréable (hydrocarbures), ne pas précipiter par H_2S et n'offrir aucune réaction au tournesol ou à la phénolphtaléine.

Le pyramidon, chauffé sur une lame de platine, doit se volatiliser sans laisser de résidu (substances minérales).

Au cas où nous aurions affaire non à une substitution totale mais à une addition frauduleuse, d'antipyrine, par exemple, voici comment il convient d'opérer.

On met dans un tube à essai, comme l'a indiqué M. Paul Bourcet (1), 1 ou 2 centigrammes du pyramidon à essayer dissous dans quelques centimètres cubes d'eau froide. On ajoute deux gouttes d'acide

(1) Détermination du mélange d'antipyrine à la diméthylamidoantipyrine, *Bull. Sc. pharmacol.*, avril 1905, p. 218, 249.

sulfurique à 66° et deux gouttes de solution saturée à froid de nitrite de soude, ou, à défaut, quelques parcelles de ce sel cristallisé. On agite. Si l'on a affaire à du pyramidon pur, on obtient immédiatement une coloration bleu violet intense qui, surtout en présence d'un excès de nitrite, disparaît rapidement et laisse une liqueur incolore.

Si, au contraire, le pyramidon était mélangé d'antipyrine, on percevrait d'abord la coloration bleu violet qui se change bientôt en une coloration verte stable d'autant plus intense que l'antipyrine se trouve mélangée en plus grande quantité dans l'échantillon.

M. P. Bourcet a pu déceler par ce moyen une addition de 2 p. 100 d'antipyrine.

c) **DOSAGE.** — On sera mieux fixé encore en opérant un dosage.

Nous allons tout d'abord donner notre technique analytique, nous ferons ensuite connaître celle qui a été récemment proposée par d'autres auteurs.

1° Dosage du pyramidon par notre méthode alcalimétrique directe.

Nous avons utilisé, pour ce dosage, la propriété que nous avons reconnue au pyramidon de se conduire comme une base monoacide vis-à-vis de la cochenille.

Principe. — Lorsque à une molécule de pyramidon on ajoute quelques gouttes de teinture de cochenille,

il se produit une coloration rose lilas, revenant au jaune dès qu'on a ajouté une molécule d'acide monobasique comme HCl ou une demi-molécule d'acide bibasique comme l'acide oxalique.

Mode opératoire. — On dissoudra 0 gr. 231 du pyramidon à essayer (poids moléculaire du pyramidon = 231) dans 10 c.c. d'eau distillée et l'on versera la solution dans un vase à précipité. On ajoutera trois ou quatre gouttes de teinture de cochenille ; on mêlera bien le tout.

Le virage doit se produire aussitôt. Au moyen de la burette graduée, on versera l'acide oxalique N/10 (à 6 gr. 30 p. 1000) jusqu'à disparition de la coloration rose du liquide.

Si le pyramidon à essayer est pur, on devra employer 10 c.c. de liqueur oxalique N/10.

La quantité Q de pyramidon pur contenue dans 100 grammes d'échantillon analysé sera donnée par la formule :

$$Q = (n \times 10)$$

dans laquelle n représente en centimètres cubes le volume de liqueur titrée employé.

Comme on le voit, ce procédé est très simple et il offre l'avantage de ne pas être en défaut quand on a affaire à un pyramidon souillé d'antipyrine.

Seule, la réaction finale est délicate à saisir, — inconvenient fréquent en alcalimétrie, — et ne se discerne bien qu'avec un peu d'habitude.

2° *Dosage du pyramidon par notre méthode alcalimétrique indirecte ou par reste. — Procédé Astruc et G. Pégurier.*

Nous avons fait connaître pour prendre date, en collaboration avec M. le professeur agrégé Astruc (1), une autre méthode de dosage du pyramidon, basée sur sa saturation à l'excès par l'acide picrique. Le reste d'acide libre fait connaître la quantité absorbée par le pyramidon, d'où il est facile de déduire le poids de ce dernier.

Mode opératoire. — On pèse 0 gr. 231 du pyramidon à analyser et on le fait dissoudre dans 10 c.c. d'eau. On ajoute 40 c.c. de solution N/20 d'acide picrique (à 11,45 d'acide p. 1000). On agite quelques minutes avec une baguette de verre, de manière que le précipité se forme bien et on filtre. On recueille 25 c.c. de filtratum dans un cristalliseur et l'on ajoute quatre à cinq gouttes de phénolphtaléine.

On titre l'excès d'acide, au moyen d'une solution N/10 de KOH ou NaOH jusqu'à virage au rouge.

On note le nombre n de centimètres cubes d'alcali titré employé.

La quantité de pyramidon (p. m. = 231) contenue dans la prise d'essai sera :

$$\left(40 - 2n \times \frac{50}{25}\right) \times \frac{231}{20.000}$$

ou

$$(40 - 4n) \times 0,01155.$$

(1) Voir *Répertoire de Pharmacie*, avril 1905, p. 148, 149.

Ce poids de pyramidon serait, si la prise d'essai était 100 fois > :

$$(40 - 4 n) \times 1,155$$

ou, en faisant $231 = 200$:

$$(40 - 4 n) \times 1$$

ou, plus simplement encore :

$$40 - 4 n.$$

D'où, en multipliant le résultat par 5 (exactement afin de redonner en même temps à 231 la valeur qu'il avait perdue dans le facteur précédent), la formule définitive :

$$(40 - 4 n) \times 5$$

donnera directement la quantité de pyramidon contenue dans 100 grammes d'échantillon analysé. Exemple : Il a fallu 5 c. c. 5 de solution décinormale de potasse ou de soude pour saturer l'exès d'acide :

$$(40 - 5,5 \times 4) \times 5 = 90 \text{ p. 100 de pyramidon.}$$

Cette méthode repose sur une réaction chimique analogue à celle qui a été déjà utilisée par M. Lemaire pour le dosage de l'antipyrine.

Quant à la formule à appliquer, elle a été, on le voit, simplifiée le plus possible afin d'abréger et de faciliter les calculs.

Remarque. — Nous devons ajouter, à titre de simple indication, que l'analogie de réaction précédente (pyramidon ou antipyrine vis-à-vis de l'acide picrique) reste un fait isolé dans l'analyse quantitative de.

chacun de ces deux corps. C'est ainsi qu'on tenterait vainement d'appliquer au pyramidon une méthode analogue à celle donnée par M. Bougault (1) pour le dosage de l'antipyrine, car, ainsi que nous avons pu l'observer avec le pyramidon, l'iode, au lieu de se décolorer dans la solution employée, devient au contraire d'un bleu violacé intense, annihilant complètement par ce seul fait les diverses phases, ainsi que le terme même de la réaction.

3° *Dosage du pyramidon et de l'antipyrine dans un mélange des deux produits* (2).

a) MÉTHODE G. PÉGURIER (*Volumétrie*). — La méthode précédente, exacte et commode quand elle s'adresse au pyramidon seul, peut paraître à première vue inapplicable lorsqu'il s'agit d'un mélange d'antipyrine et de pyramidon. En effet, si de l'antipyrine se trouvait mélangée à ce dernier, elle absorberait pour son compte de l'acide picrique et viendrait ainsi fausser les résultats.

Sans doute la méthode précédente peut mettre en garde contre cette falsification, car étant donnée la différence des poids moléculaires de ces deux corps, les résultats analytiques seraient supérieurs à cent pour cent, ce qui est théoriquement impossible sans

(1) Cette méthode est basée sur l'emploi de l'iode et du sublimé, avec formation de monoiodantipyrine et d'iodantipyrines mercuriques complexes.

(2) Voir G. PÉGURIER : Méthode de dosage volumétrique du pyramidon et de l'antipyrine dans un mélange des deux produits, *Répertoire de Pharmacie*, août 1905, p. 339-340.

une fraude. Mais, sans accorder d'autre valeur à cette considération, on peut, tout en conservant le principe de la méthode à l'acide picrique, lui faire subir une légère modification, permettant de doser séparément chacun des deux produits mélangés : antipyrine et pyramidon (1).

Cette modification repose tout entière sur la mono-acidité du pyramidon à l'hélianthine (propriété que j'ai reconnue au pyramidon et signalée précédemment dans cette étude), tandis que l'antipyrine est entièrement neutre à ce réactif.

En un mot, voici de quelle manière je conseille d'opérer : on exécutera les dosages suivants :

α) Dosage en bloc, dans l'échantillon, des bases pyrrazoliques mélangées (antipyrine et pyramidon).

— On précipite en bloc l'antipyrine et le pyramidon en suivant à la lettre la méthode indiquée par MM. Astruc et G. Pégurier pour le dosage du dernier de ces corps (méthode alcalimétrique précédente : indirecte ou par reste).

On notera le poids P obtenu pour 100 grammes d'échantillon examiné.

β) Répétition du même dosage, mais après neutralisation de l'une des deux bases (le pyramidon). —

Dans un second dosage, on devra dissoudre à nouveau 0 gr. 231 d'échantillon dans 10 c.c. d'eau ; ajouter deux gouttes d'hélianthine et neutraliser

(1) On n'aura recours à cette modification que tout autant qu'on se sera assuré à l'avance que le pyramidon examiné donne la coloration verte par deux gouttes SO_4H^2 et nitrite de soude (réaction Bourcet pour la recherche de l'antipyrine dans le pyramidon).

exactement en ajoutant goutte à goutte de l'acide oxalique ou sulfurique étendu (N/10 par exemple), jusqu'à coloration rouge œillet. A ce moment, on verse 40 grammes d'acide picrique N/20 et l'on continue le dosage au moyen de la liqueur acidimétrique de KOH ou NaOH N/10, en présence de phénolphtaléine et tout comme si rien ne s'était passé. On obtient un nouveau poids $P' < P$.

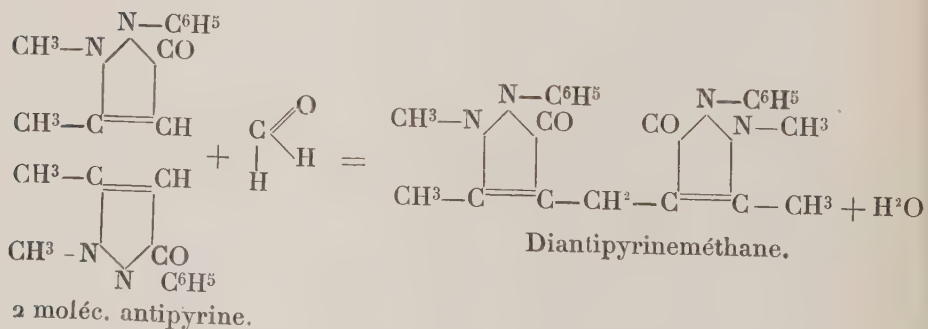
En désignant par Q et Q' les quantités respectives de pyramidon et d'antipyrine contenues dans 100 grammes d'échantillon examiné, on n'aura qu'à poser :

$$P - P' = Q$$

$$Q - P = Q'$$

b) MÉTHODE G. PATEIN (*gravimétrique*). — Le procédé G. Patein (1) repose sur les deux faits suivants :

1° Comme l'a montré Pellizari, le formol se combine à l'antipyrine en donnant un produit que M. Patein nomme diantipyrineméthane, comme l'indique la réaction suivante :



(1) V. G. PATEIN : Un nouveau mode d'essai du pyramidon, *Répertoire de Pharmacie*, juillet 1905, p. 289-291.

2° Le pyramidon reste inattaqué par l'aldéhyde formique, même s'il se trouve mélangé à l'antipyrine.

M. Patein a tiré de cette propriété un essai qualitatif et quantitatif de ce produit.

Mode opératoire. — On prend 1 gramme d'échantillon qu'on introduit dans un tube à essai, avec 5 c.c. d'eau, 5 c.c. ClH et 2 c.c. de solution de formol à 40 p. 100. On bouche le tube et on laisse au repos pendant quatre jours. Au bout de ce temps, on ajoute 10 c.c. d'eau, puis NH_3 jusqu'à réaction alcaline et on laisse refroidir. Il se produit un dépôt cristallin plus ou moins abondant suivant la quantité d'antipyrine mélangée.

Pour isoler ce dépôt, on filtre sur un petit filtre sans plis, on lave à l'eau distillée, en recueillant avec soin les liquides filtrés; le filtre est ensuite essoré entre deux feuilles de papier à filtrer, puis séché à l'étuve; une fois sec, le précipité est détaché du filtre puis pesé. Le point de fusion de ce précipité (1) = 177° - 179° . Le poids P de ce précipité représente (avec un écart en moins de 10 à 12 p. 100 environ) le poids d'antipyrine contenu dans la prise d'essai.

D'autre part, les liquides filtrés sont recueillis dans une ampoule à robinet et épuisés à trois reprises par

(1) La détermination du point de fusion de ce précipité permet d'affirmer que l'on n'a pas affaire à de la cryogénine qui, bien qu'étant d'un prix tout aussi élevé que le pyramidon, peut se trouver, accidentellement ou non, mélangée à ce dernier. Or, M. Patein a montré précisément (*Ann. Chim. anal.*, IX, p. 130, 1904) que la cryogénine est précipitée également par le formol et l'acide chlorhydrique.

le chloroforme, celui-ci étant soutiré chaque fois dès qu'il est complètement éclairci et recueilli dans un verre de montre de diamètre suffisant (7 à 8 cent. environ) et taré. On laisse le chloroforme s'évaporer à l'air libre, et le lendemain, le verre de montre contient des cristaux dont le poids P' représente la quantité de pyramidon renfermée dans la prise d'essai (avec écart en plus d'environ 2,5 p. 100 au maximum).

Si l'on est limité par le temps, au lieu du contact de quatre jours à froid, on laisse le tube (non bouché) pendant quatre heures au bain-marie à 100°. Après refroidissement, on achève comme précédemment.

Ce procédé, décrit par M. Patein comme étant suffisamment exact, est en effet très satisfaisant.

Il n'a à nos yeux qu'un défaut, mais il est sérieux, c'est d'être un peu trop compliqué pour la pratique pharmaceutique par le temps considérable qu'il demande et l'outillage un peu spécial (1) qu'il met en train (verre de montre d'une capacité suffisante, boule à décantation, etc.).

Nous laisserons d'ailleurs à l'opérateur le soin de choisir lui-même entre les deux méthodes que nous lui indiquons.

(1) Pour un laboratoire d'officine.

DEUXIÈME PARTIE

Étude pharmaceutique du pyramidon.

I

Les incompatibilités du pyramidon.

Les différentes réactions chimiques que nous avons passées en revue nous font déjà soupçonner que le pyramidon sera d'un emploi restreint dans les associations médicamenteuses et qu'il doit offrir de nombreuses incompatibilités. En effet, parmi les réactifs précédemment signalés, quelques-uns sont des produits de nature essentiellement pharmaceutique et constituent des médicaments que le pharmacien emploie journellement et dont le médecin prescrit l'usage.

Leur association avec le pyramidon pourra parfois se concevoir dans les formules médicales, et notre but sera, en même temps que de signaler l'incompatibilité, d'en indiquer le remède toutes les fois que cela sera possible.

Mais d'ores et déjà, nous pouvons mettre un peu

d'ordre, — j'entends un ordre nouveau, — dans le genre de réactifs que nous venons d'employer, et en présentant maintenant quelques-uns de ces derniers comme des substances médicamenteuses, nous établirons les huit classes suivantes d'incompatibles du pyramidon.

Nous trouvons en effet parmi ces derniers :

- 1° *Les oxydants ;*
- 2° *Les halogènes et leurs dérivés ;*
- 3° *Les produits organisés influencés par les bases faibles ;*
- 4° *Les tannins et certaines matières astringentes ;*
- 5° *Les composés mercuriels ;*
- 6° *Les diverses combinaisons argentiques usitées en médecine ;*
- 7° *Les alcaloïdes facilement décomposés par les alcalis ou les sels alcalins ;*
- 8° *Les phénols.*

Nous allons étudier maintenant pour chacune de ces diverses classes les corps incompatibles de nature à intéresser la science pharmaceutique.

1° *Oxydants.* — Nous avons vu que lorsqu'on soumet le pyramidon à l'action d'agents d'oxydation (eau oxygénée, acide azotique, gummoxydase, etc.), il se produit une belle coloration violette.

C'est ainsi, par exemple, que le pyramidon se colore en violet lorsqu'on le mélange à une solution gommeuse.

Cette réaction est intéressante, car elle a été déjà observée dans la pratique pharmaceutique et elle est

de nature à être renouvelée fréquemment si l'on ne prend pas les précautions nécessaires.

Comme le pyramidon est assez soluble dans l'eau, bien des praticiens prescrivent, de préférence à des cachets, une solution de pyramidon sous la forme pharmaceutique de potion ou de julep gommeux (1).

M. Tanzi a signalé le premier l'incompatibilité de la gomme et du pyramidon (2), incompatibilité toute d'apparence, il faut bien le dire.

La potion suivante avait été formulée :

Pyramidon	20 centigrammes.
Bromure de sodium.	25 —
Julep gommeux.	130 grammes.

M. Tanzi, en exécutant l'ordonnance, fut frappé de la série de colorations qui ne tarda pas à se produire. Et, de fait, ayant essayé nous-même d'entreprendre cette préparation, nous avons observé les phénomènes suivants : au bout de cinq minutes, la potion prend une couleur bleu pâle, passant rapidement au violet clair, puis au rose, et finalement, au bout de sept à huit heures, au jaune.

M. Tanzi tira de ce fait la conclusion suivante : incompatibilité de la gomme et du pyramidon.

M. Denigès, étudiant de plus près cette réaction,

(1) D'une manière générale, en effet, les cachets, outre qu'ils ne conviennent qu'à des adultes, ont l'inconvénient de porter à un seul endroit de l'estomac toute la substance active, d'où il peut résulter, dans certains cas, une irritation de la muqueuse stomacale.

(2) M. TANZI, *Rép. de Pharmacie*, 1902, p. 344.

l'attribua au ferment oxydant de la gomme et en donna la preuve indiscutable (1).

M. Gabriel Bertrand a montré, en effet, que la gomme arabique vraie est accompagnée d'une manière assez générale (mais non constante) d'une *oxydase* (laccase) dont la présence est pour ainsi dire universelle chez les végétaux (2).

Voyons en quoi consiste cette gummoxydase et quel est son mode d'action.

L'oxydase de la gomme arabique est, selon l'expression de M. Bourquelot, une aéroxydase, possédant les propriétés des ferments oxydants directs.

Elle prend l'oxygène à l'air pour le fixer sur les corps oxydables (3).

M. Bourquelot admet que les oxydases sont un mélange de deux ferments qui sont :

1° Une hydroxydase ;

2° Une aéroxydase.

Le premier de ces ferments serait susceptible de transformer l'eau en peroxyde d'hydrogène :



Le second amènerait la production d'oxygène actif :



Dans ces conditions, on peut parfaitement conce-

(1) DENIGÈS, *Bulletin de Pharmacie de Bordeaux*, 1902, p. 254.

(2) G. BERTRAND : Recherches sur la laccase, *Annales de Chimie et Physique*, 7^e série, t. XII, 1897.

(3) On caractérise l'oxydase par la coloration rouge que prend à son contact l'eau gaïacolée ou par la coloration bleue qu'elle donne à la teinture de résine de gaïac.

voir, à notre avis du moins, que le pyramidon subit une oxydation par le moyen de la réaction précédente, ce qui produit la série de colorations que nous venons de décrire.

L'acide cyanhydrique entrave l'action de l'oxydase et une chaleur de 80° suffit à la détruire (1).

En se basant sur les propriétés précédentes, le remède à appliquer devenait simple. L'oxydase étant détruite par une chaleur de 80°, il suffisait de chauffer la solution gommeuse à cette température, ainsi que l'indiquait M. Denigès, pour empêcher la réaction de se produire, et j'ajouterai pour la faire disparaître quel que soit le moment de la réaction.

Il n'y a donc pas incompatibilité vraie entre le pyramidon et la gomme et le devoir du pharmacien est de soumettre à l'ébullition simple toute solution gommeuse qui doit servir de véhicule au pyramidon.

Nous avons vu que les acides azoteux (nitrite d'amyle) et azotique donnaient des réactions colorées avec formation de produits de nature différente suivant le cas. Il sera toujours très rare de voir ordonner du pyramidon concurremment avec l'acide azotique, mais on doit admettre que le pyramidon que l'on a accusé de fermer le rein, pourra être prescrit sinon en France, du moins en Angleterre avec un médicament diurétique contenant presque toujours comme impureté des traces d'acide azotique, j'ai

(1) La gomme adragante, ne donnant pas les réactions de l'oxydase, ne doit pas contenir ce ferment, ce qui résulte des recherches de M. PAYET (*Répertoire de Pharmacie*, juillet 1904, p. 304).

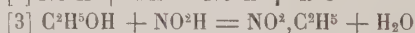
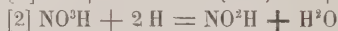
nommé l'alcoolat d'éther nitreux (1) ou *spiritus ætheris nitrosi* de la Pharmacopée anglaise. Cette composition est très souvent ordonnée en potions en Angleterre, seule ou associée, à cause de ses propriétés antiscorbutiques et diurétiques à la dose de 1 à 2 grammes (*pro dosi*). Le Codex anglais admet une limite d'acidité à cet alcoolat. Or, lorsqu'on mélange le pyramidon à ce médicament pur ou dilué, il se forme immédiatement la belle coloration violette si souvent observée, et d'une façon d'autant plus intense que l'alcoolat est plus acide.

(1) L'alcoolat d'éther nitreux (*spiritus ætheris nitrosi*) de la Pharmacopée anglaise se prépare en prenant :

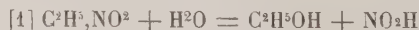
Acide azotique.	150 c.c.
Acide sulfurique.	100 c.c.
Cuivre	100 gr.
Alcool à 90°.	q. s.

Obtenez par distillation, sans dépasser 82°, un alcoolat titrant 2,5 p. 100 d'azotite d'éthyle.

Les réactions suivantes se produisent dans cette préparation :



La réaction ne s'arrête pas à la formation de nitrite d'éthyle ; en conservant le produit pour l'usage, l'alcoolat se décompose avec rapidité et régénère graduellement les acides azoteux et azotique, comme le montrent les réactions suivantes :



Dans ces conditions, le produit est fortement acide au tournesol ou à l'hélianthine, ainsi que nous avons pu l'observer dans tous les cas où l'alcoolat était un peu ancien ou mal préparé. Ajoutons que cet alcoolat, communément appelé par les Anglais : *sweet spirit of nitre*, a une grande analogie avec notre acide azotique alcoolisé (esprit de nitrite dulcifié), contenant de l'azotite d'éthyle et prescrit comme diurétique dans la potion de Choppart.

Pour éviter cette incompatibilité, nous conseillons de neutraliser l'acide libre de l'alcoolat par une solution de bicarbonate de soude ajoutée goutte à goutte, jusqu'à ce qu'il ne se produise plus d'effervescence.

Dans ce cas, la coloration violette disparaît totalement.

Puisque en parlant des oxydants nous nous trouvons dans la classe des produits nitrés, qu'il nous soit permis de signaler également dans ce groupe l'incompatibilité du nitrite d'amyle avec le pyramidon et d'indiquer que le produit formé doit avoir une certaine analogie avec la nitrosoantipyrine obtenue dans les mêmes conditions par Fischer et de toxicité plus grande que l'antipyrine elle-même.

2° *Halogènes et quelques-uns de leurs dérivés.* — On ne devra pas associer avec le pyramidon, dans les formules médicales, les halogènes : brome, iode (1), chlore, et leurs dérivés : iodure de fer, iodure de bismuth et de potassium, préparations iodées, hypochlorite de chaux (eau de Javelle), le chlorure de zinc, sans oublier le chloral (aldéhyde trichlorée).

3° *Produits organisés influencés par les bases faibles.* — De ce nombre sont : la cochenille, la fleur de violette, le mimosa. Parmi ces trois produits, les deux premiers seuls ont un intérêt médical.

La cochenille, peu usitée dans la pharmacie fran-

(1) M. SOLLE (*Union Pharmaceutique*, n° 4, 1906, p. 4, 5) a montré que l'iode uni au pyramidon dans des proportions déterminées pouvait donner naissance à des corps cristallisés que l'auteur considère, pour l'instant, comme des composés iodés d'addition.

gaise, est au contraire prescrite par le formulaire légal, en Angleterre, pour donner cette magnifique teinte rouge écarlate qui caractérise par exemple l'alcoolé de cardamome composé (1), très usité dans ce pays.

Lorsque le pyramidon se trouve associé à cette teinture, dans une potion par exemple, le virage se produit nettement et il se forme une belle coloration rose donnant à la potion un aspect tout spécial.

Cette incompatibilité n'a pas, à notre avis, grand inconvénient. Néanmoins, si un pharmacien français avait à exécuter une ordonnance anglaise comportant du pyramidon et de la teinture de cardamome, il devrait se souvenir que cette dernière contient de la cochenille, afin d'éviter des disparates que le malade prend parfois pour des erreurs de médicaments, ce qui est toujours regrettable pour lui et pour le pharmacien.

L'infusion de violette verdit avec le pyramidon. Mais ici l'inconvénient est moins grand encore, car il n'a pas lieu de causer les surprises désagréables provenant d'un manque d'uniformité dans la préparation, comme nous venons de le voir pour l'association cochenille-pyramidon.

(1) La teinture de cardamome (Pharmacopée anglaise) renferme :

Semences de cardamome.	12,50
— carvi.	12,50
Raisins secs	100,00
Écorce de cannelle.	25,00
<i>Cochenille pulvérisée.</i>	6,30
Alcool à 60°	1000,00

(Macération.)

Le mimosa n'ayant pas d'emploi thérapeutique, nous n'en parlerons pas ici.

4° *Les tannins et certaines matières astringentes.*
— Lorsqu'on associe dans une potion le pyramidon avec le sirop de quinquina, — association *a priori* rationnelle, — le mélange, d'abord limpide, se trouble puis laisse déposer un précipité rouge floconneux abondant.

La chaleur fait disparaître le précipité, mais, par refroidissement, il se reforme aussitôt.

L'action chimique des antipyrétiques (antipyrine, pyramidon, etc.) sur les extraits de quinquina a été étudiée par M. Robert (1).

Cet auteur voit dans la réaction des substances précédentes (antipyrine, pyramidon, exalgine, etc.) sur les extraits de quinquina une combinaison de l'antipyrétique avec le tannin de la plante.

« J'ai remarqué, dit-il, que ces divers produits précipitent *seulement* le tannin de l'extrait. »

En ce qui nous concerne, nous ne nous occuperons que du pyramidon, mais nous devons à la vérité de dire que, d'après nos propres recherches, le pyramidon précipite non seulement le tannin de l'extrait, mais encore une partie des alcaloïdes de la plante.

Pour mettre le fait en évidence, nous avons effectué les deux essais suivants :

(1) ROBERT : Incompatibilités des extraits de quinquina avec les antipyrétiques, *Bulletin de Pharmacie du Sud-Est*, juillet 1903. *Incompatibilités en pharmacie ; Incompatibilités des préparations de quinquina*, thèse doct. univ. [Pharm.] Montpellier, décembre 1903 et *Bulletin de Pharmacie du Sud-Est*, février 1904, p. 73.

1° Si l'on ajoute du pyramidon à une préparation de quinquina *détannisée* par la gélatine, suivant la méthode classique, il se forme encore un précipité d'une certaine abondance;

2° Si l'on mêle une solution de pyramidon à une solution de chlorhydrate de cinchonine, il se produit un précipité blanc floconneux au bout de quelques instants.

Nous sommes donc bien autorisé à conclure que le pyramidon ne précipite pas uniquement le tannin du quinquina, mais bien encore d'autres principes actifs de cette drogue. Nous n'en sommes d'ailleurs nullement étonné, nous souvenant des propriétés alcalines du pyramidon et le second essai que nous venons d'indiquer a une analogie assez grande avec l'essai proposé par les chimistes pour la recherche de la cinchonine dans la quinine au moyen d'éther et d'ammoniaque.

L'incompatibilité quinquina-pyramidon existant donc doublement, nous aurons maintenant à rechercher le remède pour y obvier.

A ce sujet, MM. Astruc et Robert ont fait une constatation intéressante qu'ils ont publiée dans la presse scientifique (1). Voici un résumé du passage le plus saillant de leur article :

L'extrait de quinquina donne généralement des potions troubles; on peut obtenir une préparation limpide si l'on ajoute un peu de gomme à la solution

(1) ASTRUC et ROBERT : Emploi de la gomme pour empêcher les incompatibilités dans quelques préparations galéniques, *Bulletin de Pharmacie du Sud-Est* de décembre 1903, p. 609.

d'extrait ; la limpidité subsiste même dans le cas où l'on ajouterait à la potion des substances incompatibles, telles que camphorate de pyramidon, etc.

Nous nous sommes demandé, dès lors, s'il serait sans inconvénient d'avoir recours à la gomme pour détruire l'incompatibilité quinquina-pyramidon.

Nous pensons que la gomme supprime l'incompatibilité par sa nature physique ou chimique propre, l'altération produite par son oxydase n'intervenant pas ici, car si, comme nous l'avons fait, on détruit celle-ci par la chaleur, l'effet produit sur le quinquina reste le même.

Si l'on prend, par exemple, 5 centigrammes de pyramidon, 10 centigrammes de gomme arabique *stérilisée de son oxydase* par la chaleur et mélangée, à la température ordinaire, à 2 grammes de sirop de quinquina et 5 c. c. d'eau distillée, il ne se produit aucun précipité.

Dans les mêmes circonstances, la solution contenant la gomme en nature (avec l'oxydase non détruite) se comporte de façon identique avec le pyramidon associé au quinquina.

Inutile d'ajouter que, sans gomme, il y a production d'un précipité abondant.

Il nous paraît donc difficile d'admettre que l'enzyme oxydant, détruit par la chaleur, soit le seul à entrer en ligne de compte et nous ne croyons pas exprimer une opinion trop avancée en ajoutant que ce moyen d'éviter un précipité, *autant dans le cas qui nous occupe que dans la généralité des cas où il peut se présenter, n'a pas les inconvénients qu'on*

serait tenté de lui attribuer de prime abord et sans mûr examen des faits, attendu qu'il est aussi facile de détruire l'oxydase que de la voir réagir.

Si, cependant, on ne voit pas la nécessité de recourir à la gomme comme expédient de préparation, on pourrait, pour avoir une potion limpide, ajouter selon le conseil de M. Robert, quelques gouttes d'alcool ou de glycérine ; mais, en aucun cas, il ne faudra séparer par le filtre le précipité produit, car ce serait rejeter du même coup des principes actifs qu'il est très important de conserver.

Nous avons vu que le pyramidon précipite également avec les tannins du ratanhia et du cachou.

Le sirop de ratanhia, par exemple, donne un précipité rouge abondant par addition de pyramidon.

Le précipité disparaît par quelques gouttes d'acide chlorhydrique dilué ou par une petite quantité d'alcool. Aussi cette incompatibilité ne se produit-elle plus avec la teinture alcoolique de ratanhia.

(On n'oubliera pas qu'un léger excès d'acide chlorhydrique détermine au contraire un précipité.)

Le tannin du cachou donne lui aussi un précipité avec le pyramidon. Il est à remarquer que ce précipité se produit même en milieu alcoolique, dans le cas, par exemple, de teinture de cachou.

Le tannigène et l'alun, nous l'avons vu, sont précipités par le pyramidon, mais c'est là une association purement accidentelle, sur laquelle nous n'insistons pas.

5° *Composés mercuriels.* — La plupart des sels de

mercure sont incompatibles avec le pyramidon. Nous avons vu, en effet, que le sublimé corrosif donne un précipité blanc et les autres sels de mercure la coloration violette si souvent signalée. Il y a lieu, cependant, de faire une exception pour une nouvelle combinaison organo-mercurique où le mercure est dissimulé ; c'est l'hermophényl (mercure phénoldi-sulfonate de soude) qui, étant de composition plus stable que les autres, ne réagit pas avec le pyramidon.

Comme, de plus, ce produit n'est pas très toxique, son association serait rationnelle s'il s'agissait, par exemple, de combiner l'action analgésiante du pyramidon avec l'action spéciale d'un sel mercurique.

6° *Diverses combinaisons argentiques usitées en médecine.* — Le pyramidon décompose les sels organiques ou inorganiques de l'argent en donnant des colorations violettes intenses et un dépôt d'Ag métallique.

Cette décomposition se fait, non seulement au sein des solutions aqueuses, mais même à l'état insoluble, sous la forme pharmaceutique de pommade.

En exécutant la prescription suivante qui nous a été présentée :

Actol (lactate d'argent) . . .	1 gramme
Pyramidon	1 gr. 25
Vaseline	50 grammes

nous avons observé le phénomène suivant : la pommade, d'abord blanche, prend au bout de quelques

minutes une coloration bleu violet; on la voit devenir ensuite entièrement noire par réduction du sel d'argent employé.

L'incompatibilité existe donc bien d'une façon absolue.

7° *Alcaloïdes facilement décomposables par les alcalis ou les sels alcalins* (1). — Le chlorhydrate d'apomorphine rentre nettement dans cette catégorie. Lorsqu'on l'associe au pyramidon, on observe une coloration verte. Ici encore, le pyramidon agit comme un alcalin tel que le bicarbonate de sodium par exemple. On peut, il est vrai, retarder cette décomposition par une légère quantité d'acide chlorhydrique, mais il est encore préférable d'éviter l'association.

Les sels de cinchonine sont également incompatibles.

(1) Au moment de l'impression de notre thèse, nous avons eu sous les yeux une notice de M. Bretin (*Bulletin de Pharmacie de Lyon*, janvier 1906, p. 3-5), signalant une incompatibilité du pyramidon assez intéressante qui lui a été révélée par la formule suivante qu'il avait été chargé d'exécuter :

Chlorhydrosulfate de quinine	0 gr. 60
Pyramidon	0 — 50
Sirop de fleur d'oranger	50 grammes
Eau distillée	120 —

M. Bretin constata alors que « si l'on dissolvait séparément les deux substances dans un peu d'eau, le mélange des deux solutions donnait lieu à la formation d'un abondant précipité et le liquide filtré perdait sa saveur amère. »

« En remplaçant le chlorhydrosulfate par le sulfate dissous dans quelques gouttes d'acide sulfurique, on obtient des résultats semblables. »

Ce précipité ne se produit pas, d'ailleurs, suivant l'auteur, dans les solutions étendues.

En définitive, M. Bretin conclut à l'incompatibilité *quinine-pyramidon*.

L'observation du fait précédent est très juste, ainsi que nous

tibles avec le pyramidon ; nous l'avons vu incidemment à propos de l'extrait de quinquina et nous ne croyons pas utile d'y revenir.

8° *Phénols*. — Nous avons noté, en étudiant les propriétés physico-chimiques du pyramidon, que ce produit prenait une consistance huileuse par son mélange avec le naphтол et le chloral.

Indépendamment de ces deux médicaments en particulier, ce mélange liquide se produit d'une façon générale avec les *phénols* (acide phénique, résorcine, thymol, naphтоls). Ce phénomène ne s'observe plus, tout au moins à la température ordinaire, avec les *dérivés* du phénol (salol ou salicylate de phénol, salophène ou salicylate d'acétylparamidophénol, acide picrique ou trinitrophénol).

Les liquides ainsi produits sont assez complexes de leur nature, mais on devra éviter leur formation tant que le produit qui en résulte n'aura pas été prévu, étudié dans ses effets thérapeutiques et admis par l'usage.

avons pu le contrôler nous-même, mais, à notre avis, elle n'infirme en rien ce que nous avons écrit plus loin (v. p. 54) sur les avantages de l'association du pyramidon et de la quinine.

En effet, l'observation précédente s'applique exclusivement à des sels de quinine à réaction ou en milieu fortement acide (SO_4H^2).

On peut donc admettre que ce léger excès d'acide sulfurique détermine la formation d'un sel basique ou d'un sulfate double *peu solubles*.

Néanmoins, nous ne considérons nullement comme incompatibles les sels de quinine *totalelement privés d'acide sulfurique* libre, tels par exemple : le chlorhydrate basique ou officinal de quinine, le sulfate basique, le bichlorhydrate, le valérienate, etc., que nous avons pu associer sans aucun changement ni inconvénient d'aucune sorte.

Le pyramidon ne devra donc pas, jusqu'à plus ample informé, être ordonné concurremment avec les substances telles que le chloral et les divers phénols simples.

Nous venons ainsi de passer en revue les médicaments incompatibles du pyramidon. Nous ne prétendons pas qu'il n'y ait plus rien à y ajouter. Quoi qu'il en soit, nous devons dire, sans insister davantage, que le pyramidon n'a pas d'incompatibilité avec les corps suivants, très usités en médecine et avec lesquels nous avons pu l'associer sans manquer aux règles primordiales de l'art de formuler :

Pepsine.	Acide borique.	Eau de laurier-cerise.
Théobromine	Hermophényl.	Camphre.
Lécithine.	Soufre doré Sb.	Essence de térébenthine.
Morphine (chlorh.).	Kermès.	Teinture kola.
Strychnine et sels.	Cacodylates.	Teinture coca.
Codéine.	Arséniates.	Extr. fl. seigle ergoté.
Cocaïne.	Méthylarsinates.	Extr. fl. hamamelis.
Salol.	Oxyde de zinc.	Etc.
Sulfate basique de quinine.	Sous-acétate plomb liq.	

Nous arrêtons là notre énumération ; notre étude des incompatibles en vue des associations possibles nous paraît suffisamment développée pour que nous n'ayons pas à nous attarder sur des réactions simplement négatives.

D'ailleurs, c'est moins à titre d'enseignement à retenir que nous indiquons ces derniers résultats que pour montrer combien les substances compatibles avec le pyramidon sont loin d'être les moins nombreuses.

Par une conséquence naturelle, on devra éviter la

règle trop rigide qui commanderait de refuser toute association à ce produit.

Les tableaux suivants faciliteront d'ailleurs les recherches destinées à retrouver les corps qu'il faut s'abstenir d'une façon absolue ou relative d'associer avec le pyramidon.

Tableau des Incompatibles ABSOLUS du Pyramidon.

OXYDANTS	HALOGENES ET DERIVES	TANNINS ET MATIERES ASTRINGENTES	MERCURIELS	COMBINAISONS ARGENTIFIQUES	ALCALOÏDES INSTABLES OU FACILEMENT PRECIPITABLES	PHÉNOLS
Eau oxygénée. Acide azotique. Permanganate de potasse. Vanadate de soude et acide sulfurique. Acide valériannique.	Préparations pharmaceutiques bromées et iodées. Hydrate de chloral. Hypochlorites. Perchlorure de fer. Chlorure de zinc. Iodure de fer. Iodoforme.	Tannin du cachou. Tannigène. Alun.	Chlorure Hg ²⁺ (Calomel). Chlorure Hg (Sublime). Oxycyanure de mercure. Iodure Hg + K. Azotate de mercure.	Nitrate d'Ag. Actol. (lactate d'Ag). Argonine (caséin. d'Ag). Protargol. (Albumin. Ag).	Apomorphine. Cinchonine (Chlorhydrate).	Acide phénique. Thymol. Naphтол. Résorcine. Acide picrique (trinitrophénol).

Tableau des Incompatibles RELATIFS du Pyramidon.

OXYDANTS	PRODUITS GENRE HELIANTHINE	TANNINS	SELS DE QUININE RENDUS SOLUBLES PAR SO ₄ H ²
Gomme arabique (par son enzyme).	Cochenille (teint. cardam. C ^{oe} B. P.). Violette (infusion ou sirop).	Préparations pharmaceutiques du quinquina et du ratanhia.	Chlorhydrosulfate de quinine. Sulfate basique de quinine (+ SO ₄ H ²).

II

Pharmacologie du pyramidon.

CHAPITRE PREMIER

Modes d'administration et formulaire.

Le pyramidon peut s'administrer intérieurement soit en cachets, soit en potion. Sa saveur étant peu marquée et sa solubilité relativement assez grande, on retirera parfois plus d'avantages à employer cette dernière forme.

Voici les formules de potions qui ont été proposées :

Pyramidon.	1 gramme
Eau distillée.	75 grammes
Sirop d'écorces d'oranges . .	25 —

M.

ou bien encore :

Pyramidon.	2 gr. 40
Eau distillée.	90 grammes
Sirop de groseille ou de limon	30 —

M.

Une cuillerée à bouche contient dans ce dernier cas la dose normale (pour adultes) de 30 centigrammes.

On donnera aux enfants de 15 à 20 centigrammes de pyramidon en fractionnant toujours les doses.

Chez des malades atteints de sciatique, Bertherand a employé la voie hypodermique en injectant chaque deux jours 1 c. c. de la solution suivante :

Pyramidon	1 gramme
Eau distillée	10 c.c.

Dans la grippe, on a conseillé d'associer le pyramidon à un sel de quinine (1).

M. le D^r Deguy (2) conseille, dans ce but, la formule suivante :

Bibromhydrate de quinine . . .	10 centigrammes
Pyramidon	5 —
Pour 1 cachet.	

On donnera un cachet toutes les deux heures et jusqu'à six et huit dans les vingt-quatre heures.

M. le professeur Lemoine, de Lille, prescrit le

(1) Cette association est des plus heureuses car nous avons remarqué que le pyramidon augmente la solubilité des sels de quinine.

C'est ainsi qu'un mélange de :

Sulfate de quinine	20 centigrammes
Pyramidon	10 —
Eau distillée	5 cc.

se dissout à l'ébullition, tandis que la solution ne se produit pas, malgré la chauffe, quand on supprime le pyramidon.

(2) *Journal des Praticiens*, 1901, p. 184.

pyramidon dans la sciatique en l'unissant à l'antipyrine et au valérianate de quinine :

Pyramidon	20 centigrammes	
Antipyrine	50	—
Valérianate de quinine.	15	—

Pour 1 cachet. — 2 à 3 par jour.

Dans la migraine, il prescrit :

Pyramidon	25 centigrammes	
Valérianate de quinine.	20	—
Bicarbonate de soude	30	—

Pour 1 cachet. — 1 à 2 cachets au cours de l'accès.

Dans les cas de forte migraine, on peut donner d'emblée chez un adulte de 30 à 50 centigrammes de pyramidon.

Comme on le voit, pour ce médicament comme pour tant d'autres, son heure, sa dose, son association et ses indications sont tout aussi importantes que le médicament lui-même.

CHAPITRE II

Propriétés physiologiques et recherche chimique du pyramidon dans les urines.

AUTO-OBSERVATION

Absorption. — Dans le but d'étudier l'action physiologique du pyramidon, nous avons absorbé, en une seule fois, à l'état sain, une dose normale de 30 centigrammes de pyramidon.

Nous avons observé les phénomènes suivants :

Cinq minutes après son absorption, nous avons ressenti une sensation prononcée de chaleur à la tête et aux mains, en même temps que nous éprouvions une légère sudation. Cet état dura environ cinq autres minutes. Pendant tout ce temps, la température est restée normale.

Nous avons pu noter parfois, cependant, comme phénomène secondaire, une sensation assez forte et assez pénible de vertige, durant vingt à trente secondes environ. Ayant renouvelé l'expérience à diverses reprises, les phénomènes ont conservé la même allure. Notre observation nous amène à une

conclusion qui ne nous est pas entièrement personnelle, mais qui permet de supposer que le pyramidon n'exerce pas d'action dépressive sur la température de l'homme sain, lorsqu'il est pris à dose thérapeutique.

Néanmoins, si le pyramidon ne peut être considéré comme un antithermique vrai, on ne saurait en conclure qu'il n'ait pas d'action véritable dans l'abaissement de la température fébrile, ainsi que nous aurons l'occasion de le constater dans un prochain chapitre.

Élimination. — L'élimination du pyramidon se produit très rapidement. Elle a commencé chez nous quinze minutes environ après l'absorption; elle a été complète en moins de deux heures (1).

DIAGNOSE DU PYRAMIDON DANS LES URINES

Pour rechercher le pyramidon dans nos urines, nous avons essayé tour à tour les principaux réactifs de ce produit en nous efforçant de trouver, parmi tant d'autres, celui qui nous parût, à la fois, le plus sensible et le plus exact.

Nous allons indiquer les divers réactifs employés dans ce but et nous ferons connaître nos préférences.

(1) Nous avons eu soin, pour opérer ces recherches, de recueillir nos urines dans des verres séparés, de cinq en cinq minutes d'abord jusqu'à ce que nous ayons obtenu la réaction voulue, puis de quart d'heure en quart d'heure pendant la première heure et finalement de cinq en cinq minutes jusqu'à cessation de la réaction.

A chaque émission ainsi réglée, la vessie était vidée, de manière à saisir le moment exact du commencement et de la fin de l'élimination.

On a conseillé notamment pour cette recherche : l'acide picrique, le réactif Tanret, le perchlorure de fer, l'acide azotique concentré.

Étudions maintenant chacune de ces liqueurs.

a) *Acide picrique*. — L'acide picrique donne avec le pyramidon en solution dans l'eau ou un liquide organique tel que l'urine un précipité abondant (nous l'avons vu) de picrate de pyramidon.

A notre avis, ce réactif n'est pas à conseiller pour la recherche du pyramidon dans les urines, car il précipite également les sels de potassium, d'ammonium, l'albumine, l'acide urique, etc. Les chances de confusion sont de beaucoup trop nombreuses.

b) *Perchlorure de fer*. — Le perchlorure de fer, conseillé par quelques auteurs, ne nous a pas paru d'une grande sensibilité et n'a amené aucune réaction colorée dans nos urines.

c) *Réactif Tanret*. — Ce réactif donne un précipité blanc, floconneux, soluble à chaud avec l'urine contenant du pyramidon. Bien que certains auteurs lui donnent la préférence, à cause de son extrême sensibilité, nous aimons mieux ne pas y avoir recours dans ce genre de recherches afin d'éviter l'influence perturbatrice de l'albumine, des peptones, des alcaloïdes, etc.

Les substances appartenant à ces deux dernières catégories, en particulier, se comportent exactement de la même façon que le pyramidon en présence de cette liqueur et la similitude de réaction se poursuit

avec l'emploi de la chaleur ou l'addition d'acides forts au mélange précédent.

d) *Acide azotique concentré*. — C'est le réactif qui nous a paru donner les meilleurs résultats.

Voici notre manière d'opérer :

On traite 6 à 7 c.c. d'urine par une vingtaine de gouttes d'acide azotique concentré. S'il se produit un précipité blanc d'albumine, on aura soin de séparer cette substance. S'il ne se produit pas de précipité blanc, on constatera une coloration violet améthyste dans le cas d'une urine contenant du pyramidon.

Cette coloration est plus sensible à chaud et passe ensuite au jaune d'or. Cette dernière teinte est caractéristique dans les urines renfermant seulement des traces de pyramidon. On ne devra pas, en effet, s'attacher à la coloration plus ou moins rosée que prend l'urine avec NO^3H à chaud, car cette teinte s'observe normalement avec l'urine physiologique (1).

ACTION DU PYRAMIDON SUR LA SÉCRÉTION URINAIRE.

a) *Volume*. — Dans notre auto-observation, nous avons pris la précaution de noter le volume de l'urine émise dans le cours de la journée. Ce volume s'est maintenu à ce qu'il est, en moyenne, chez nous,

(1) Les urines contenant du pyramidon font virer nettement la teinture de cochenille. Cette réaction ne peut cependant pas être utilisée à cause de la composition complexe de l'urine. Nous avons pu observer, en effet, que l'urine normale et exempte de pyramidon se montrait, à la fois, acide au tournesol et alcaline à la cochenille.

MM. Imbert et Astruc avaient déjà signalé, d'ailleurs, une réaction analogue, en employant l'hélianthine au lieu de la cochenille.

dans les vingt-quatre heures (1.150 c.c. au moment de l'expérience). Sous ce rapport, nous n'avons rien remarqué d'anormal. Il est vrai que la dose de pyramidon était faible pour les vingt-quatre heures. Cette observation pourra néanmoins s'ajouter aux remarques qui ont été faites au sujet de l'action du pyramidon sur la diurèse.

Sur ce point important, en effet, les auteurs sont loin d'être d'accord.

Filehne, en publiant le résultat de ses recherches, attribua au pyramidon la propriété d'augmenter plutôt que de diminuer la diurèse.

D'après le D^r Legendre (1), le pyramidon, suivant l'expression de Renaut, ferme le rein et serait indiqué dans les polyuries.

M. Deguy (2) fait les plus expresses réserves sur ce point.

Le D^r Blanc (3) est au contraire de l'opinion de Filehne et il explique que si la quantité d'urine émise était faible ou stationnaire au début du traitement, cette oligurie relative était compensée par une émission considérable de sueurs et par une ascension de la courbe urinaire les jours suivants.

b) *Couleur*. — L'urine des malades traités par le pyramidon prend quelquefois une teinte rougeâtre.

On n'avait vu, tout d'abord, dans ce fait qu'une simple coïncidence (4). On indiquait même que le

(1) LEGENDRE, thèse de Paris, 1897.

(2) D^r DEGUY, *Journal des Praticiens*, 1901, p. 182.

(3) D^r BLANC, thèse de Paris, 1903, p. 82.

(4) Rien de pareil ne s'est produit avec nos urines.

pyramidon ne devait pas être mis en cause et que cette teinte appartenait, en somme, à l'urine des états fébriles et des troubles hépatiques ou circulatoires. Mais tout récemment, le D^r Appert (1) a donné sur cette coloration une explication qui semble admise aujourd'hui. Selon cet auteur, le pyramidon subit dans l'organisme une décomposition aboutissant finalement à la production d'acide rubazonique se différenciant de l'hémoglobine, avec laquelle on peut le confondre, par sa solubilité dans le chloroforme.

On a indiqué que cette coloration (terminée généralement douze heures après l'absorption) était plus fréquente chez les sujets atteints d'affections nerveuses ou douloureuses. Nous l'avons vu se produire d'une façon intermittente chez une malade atteinte d'une sciatique rebelle et soumise par son médecin à un traitement suivi par le pyramidon. Cette coloration anormale n'a pas manqué d'effrayer la malade qui nous a immédiatement soumis son urine, pensant avoir affaire à une hématurie.

Bien que, d'après les observations que nous avons recueillies sur ce point, cette coloration ne se produise que très rarement, nous sommes d'avis que le médecin fera bien de prévenir les sujets nerveux ou trop facilement impressionnables de ce changement possible dans la couleur des urines après l'usage du pyramidon.

(1) D^r APPERT, *Arch. gén. de médecine*, 1904.

CHAPITRE III

Usages thérapeutiques.

Nous avons vu qu'on admet, en théorie, que la molécule antipyrine est constituée par une chaîne fermée. Or, il est à remarquer que la soudure à cette chaîne d'un chaînon extérieur formé par un reste amidé (N^2H)¹, devenu méthylamidé ($N \begin{smallmatrix} \text{CH}^3 \\ \text{CH}^3 \end{smallmatrix} \right)'$, exalte les propriétés antipyrétiques et analgésiques de ce médicament. Nous allons essayer d'en donner la raison.

En 1899, MM. Dujardin-Beaumetz et Bardet, dans des comptes rendus à l'Académie des sciences (1), faisaient remarquer que, dans la série aromatique, les dérivés amidés semblaient présenter des propriétés antipyrétiques notoires, tandis que les dérivés méthylés possédaient, le plus souvent, des propriétés analgésiques très accentuées.

Nous pensons, quant à nous, que cette loi doit être prise dans un sens plus large encore.

(1) Note sur l'action physiologique de la méthylacétanilide ou exalgine et sur l'action comparée des composés de la série aromatique.

Ne voyons-nous pas, par exemple, que la combinaison de l'ammoniaque $\text{N} \begin{smallmatrix} \text{H}^+ \\ \text{H} \end{smallmatrix}$ (dont les amides $\text{N} \begin{smallmatrix} \text{H}^+ \\ \text{R} \end{smallmatrix}$ sont les dérivés) avec le sulfate de cuivre donne au sulfate cuprammonique formé des propriétés antinévralgiques que le sulfate cuivrique ne possède à aucun degré ?

L'introduction d'un radical actif dans la molécule d'un corps déjà doué d'activité modifie l'action de ce dernier, en lui communiquant les effets précis et caractéristiques de ce radical (1).

Quand un radical est plus actif que la base, ses effets prédominent dans les produits résultant de la combinaison formée, tandis qu'au contraire une base énergique paralyse entièrement l'action d'un radical de faible puissance.

Les radicaux éthyle et méthyle donnent, d'une manière générale, aux corps auxquels on les unit des propriétés analgésiques, l'amidogène NH^2 des pro-

(1) Ces faits ont été également mis en évidence et exposés d'une façon magistrale par :

M. le Dr Perez Noguera, au Congrès international de médecine, tenu à Madrid en 1903, dans une communication intitulée : « Relation entre la composition chimique des médicaments et leur action physiologique » ;

M. A. Robin, dans une conférence faite à la Société de l'Internat des Hôpitaux de Paris, le 24 novembre 1904, et traitant des « Rapports qui existent entre la constitution chimique des médicaments et leurs effets thérapeutiques » ;

M. le professeur Astre, de l'Université de Montpellier, dans sa leçon inaugurale : « Relations entre la constitution des corps organiques et leur action thérapeutique », leçon reproduite par le *Bulletin de Pharmacie du Sud-Est*, 1905, p. 169.

priétés antithermiques et le phényle C^6H^5 des propriétés antiseptiques et toxiques.

L'antipyrine a, comme caractéristique, dans sa molécule le groupe NCH^3 qui se rencontre également dans la morphine et dans tous les alcaloïdes naturels possédant une action narcotique énergique.

Il est facile de se rendre compte, d'après tout ce qui précède, que l'union d'un nouveau groupe semblable à la molécule antipyrine contribue à augmenter la valeur thérapeutique de ce produit et à en faire de par cette constitution chimique et son action physiologique un véritable alcaloïde artificiel.

Indiquons maintenant, pour faire suite aux remarques précédentes, quelques-unes des propriétés thérapeutiques du pyramidon, nous bornant en cela à résumer fidèlement les observations des auteurs sans chercher à empiéter inutilement dans un domaine qui n'est pas le nôtre.

Le pyramidon agit à dose trois ou quatre fois moindre que l'antipyrine.

En dehors de son action spéciale comme antithermique et analgésique, il agit secondairement comme excitateur des échanges organiques et dans ce cas, il convient particulièrement dans le traitement des maladies fébriles.

Si l'on tient compte de son action rapide et prolongée, de son défaut de nocivité sur l'appareil digestif et de la rareté de production d'érythèmes de la peau, on est parfaitement en droit de conclure que le pyramidon doit prendre le pas sur l'antipyrine dans la plupart des affections fébriles ou doulou-

reuses. Dans la fièvre des tuberculeux, on emploie de préférence le camphorate de pyramidon qui a l'avantage d'abaisser la courbe thermique et de supprimer les sueurs.

Son emploi est encore indiqué dans les hyperthermies accompagnant certaines affections microbiennes : grippe, fièvre typhoïde, etc. Dans cette dernière maladie, c'est un agent thérapeutique précieux quand les bains froids sont contre-indiqués.

Par son emploi, on voit diminuer les douleurs céphaliques, l'insomnie et le délire de la dothiéntérie.

Le professeur Lépine, de Lyon, a établi à la suite d'expériences comparatives entre l'antipyrine et le pyramidon que le second est supérieur au premier de ces corps et agit souvent quand l'autre reste sans effet. C'est ainsi que chez un ataxique atteint de douleurs fulgurantes intolérables, le pyramidon administré à la dose de 70 à 80 centigrammes trois à quatre fois par jour, procura un bien être absolu pendant quelques semaines.

Au point de vue analgésique, le pyramidon semble produire les effets les plus salutaires dans les diverses formes de la névralgie : sciatique, faciale, intercostale, angine de poitrine, douleurs de tête, névralgie grippale.

Laudenheimer, de l'Université de Leipzig, s'exprime en ces termes à ce sujet : « Dans les cas de céphalées de nature indéterminée, tels qu'on les observe au cours de bien des psychoses, surtout à la période de

convalescence, ce médicament à la dose de 30 à 50 centigrammes a presque toujours réussi. »

Dans le rhumatisme articulaire aigu ou chronique, le salicylate de pyramidon doit être préféré au pyramidon lui-même. Il produit une amélioration rapide des phénomènes douloureux d'abord, puis des processus inflammatoires, bien que, d'après certains auteurs, son action soit égale, parfois même inférieure (1) au salicylate de soude.

Le Dr Blanc, dans sa thèse inaugurale, a étudié spécialement son action dans l'érysipèle de la face et il a toujours constaté une amélioration suivie d'une guérison rapide.

Enfin Albrecht (2) a signalé l'action et l'emploi du pyramidon dans les accès d'asthme dont la durée et la gravité seraient considérablement réduites à la dose plusieurs fois renouvelée de 30 centigrammes.

Contre-indications. — Les indications du pyramidon sont nombreuses, ses avantages incontestables, encore que nous ayons à faire quelques restrictions relativement à son emploi.

Ainsi, on évitera de le prescrire dans les maladies où les réactions organiques sont exaltées.

A l'opposé de l'antipyrine, par exemple, le pyramidon ne convient nullement dans les cas de diabète.

Dans l'azoturie et la phosphaturie, on devra suspendre son emploi.

(1) Salicylate de pyramidon, *Mercks Annalen*, 1901.

(2) *Therapie den Gegenwart*, 1902, n°10 (ALBRECHT).

D'après Ssadcowski (1), et à l'encontre de l'opinion généralement accréditée, cet antipyrétique exercerait une action intense sur le cœur et la pression artérielle. Les maladies du cœur et des vaisseaux, celles du rein et la tuberculose seraient une contre-indication à son emploi.

La thèse de Ssadcowski a été admise par Vincenzo (2) qui arrive aux mêmes conclusions que cet auteur.

(1) SSADKOWSKI, *Russkij Wratsch*, 1902, n°18.

(2) VINCENZO, *Gazzetta degli ospedali e delle cliniche*, 1902, n° 48.

CONCLUSIONS

1° Le pyramidon, dérivé deux fois méthylé et amidé de l'antipyrine, est une base faible dont nous avons déterminé le degré de basicité et qui s'oxyde facilement en donnant des réactions caractéristiques.

2° Nous avons montré comment le pyramidon peut donner à la distillation sèche de la pyridine accompagnée de vapeurs ammoniacales, former avec le sulfate de cuivre chauffé de la formaldéhyde et de la nitro-benzine avec l'acide nitrique.

3° Son essai analytique doit porter sur ses constantes physiques et ses réactions spécifiques décrites par nous (réactions astérisquées) ou par d'autres auteurs.

4° Son dosage peut se faire soit par notre méthode alcalimétrique directe avec la cochenille comme indicateur, soit par le procédé Astruc-Pégurier qui est la méthode alcalimétrique indirecte avec l'acide picrique comme agent de combinaison et la phtaléine comme indicateur.

5° Le dosage simultané du pyramidon et de l'antipyrine dans un mélange frauduleux pourra se faire

par notre méthode volumétrique qui comporte deux dosages, le premier donnant les deux corps, et le second un seul grâce à la neutralisation du pyramidon par l'hélianthine ainsi que nous l'avons observé nous-mêmes.

6° Nous avons déterminé les incompatibilités absolues ou relatives de ce produit et nous les avons résumées dans deux tableaux spéciaux.

7° Le pyramidon s'administre à des doses relativement faibles. Il augmente, selon nos essais, la solubilité de la quinine et peut être avantageusement associé à cet antithermique.

8° Son élimination par les reins s'est montrée complète en moins de deux heures. Nous avons critiqué à ce sujet les modes de recherche du pyramidon dans les urines

9° Les observations théoriques et pratiques montrent que le pyramidon est un bon analgésique et antipyrétique, contre-indiqué cependant dans le diabète et probablement aussi dans les affections du cœur et des vaisseaux.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
F. JADIN.

Vu :

LE DIRECTEUR DE L'ÉCOLE,
G. MASSOL.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 16 février 1906.

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,
ANT. BENOIST.

BIBLIOGRAPHIE

- FILEHNE. — *Berl. klin. Wochens.*, 1896, n° 48.
— *Zeitschrift für klinische Medizin*, 1896.
LÉPINE. — *Lyon médical*, 1897, n° 24.
HORNEFFER. — *Berl. klin. Wochens.*, 1897, p. 759.
FEUERSTEIN. — *Centralbl. für die gesammte Therapie*, 1897.
ROTH. — *Wiener klinische Wochens.*, 1897, p. 964.
BRANDEIS. — *Prag. med. Wochens.*, 1897, n° 44.
LEGENDRE. — *Thèse de Paris*, 1897.
HUCHARD. — *Semaine médicale*, 1897, n° 22.
BRANDEIS. — *Prager med. Monatshefte*, 1898.
JOLLES. — *Allg. Wien. med. Zeitung*, 1898, p. 173.
— *Zeitschrift für analyt. Chemie*, n° 37, p. 441.
HUSEMANN. — *Berliner klin. Wochens.*, 1898, n° 17.
SUCHANNEK. — *Reichs. medicinal Anzeiger*, 1898, n° 8.
LAUB. — *Therap. Revue der Allg. Wiener med. Zeitung*, 1898, p. 13.
POHL. — *Artzlicher Central Anzeiger*, 1898, n° 19.
LAUDENHEIMER. — *Therap. Monatshefte*, 1898, n° 5.
HORNEFFER. — *Centralblatt für d. med. Wissenschaften*, 1898, p. 473.
COHN. — *Pharm. Centralhalle*, 1898, n° 51.
KOBERT. — *Deutsche Aerzte Zeitung*, 1899, n° 2.
— *Bericht ü. d. Kongress z. Bekampff d. Tuberk.*, Berlin, 1899,
p. 369.
KIONKA. — *Therapie der Gegenwart*, 1899, n° 2.
KETLY. — *Die Heilkunde*, Wien, 1899, p. 12.

- HOFFMANN. — *Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 1899, p. 171.
- MÜLLER. — *Schweiz Vierteljahrschrift f. d. Zahnärztl. Praxis*, 1899 n° 4.
- ANT. BREYER. — Inaug. dissert., Breslau, 15 novembre 1899.
- FILEHNE et SPIRO. — *Bulletin de Thérapeutique*, 1900.
- POLLAK-ALLAND. — *Wien. klin. Wochenschrift*, 1900, n° 3.
- KIRSTEIN. — Inaug. dissert. Berlin. *Rep. Therapie den Gegenwart*, 1900, n° 4.
- KLEIN. — *Bulletin therap.*, mars 1900.
- PAULI. — *Centralblatt f. d. Ges. Therapie*, 1900, n° 3.
- ROBIN et BARDET. — *Bulletin général de Thérapeutique*, juillet 1900, n° 4.
- CAPITAN. — *La Médecine moderne*, 1900, p. 487.
- GEREST et RIGOT. — *La Loire médicale*, 15 novembre 1900, n° 11.
- BERTHERAND. — *Bulletin de la Soc. therap.*, Paris, janvier 1901.
- BARDET. — *Bulletin de la Soc. therap.*, mars 1901.
- CAPITAN. — *La Médecine moderne*, 6 mars 1901, n° 10.
- LYONNET et LANÇON. — *Lyon médical*, 27 avril 1901.
- CAPITAN. — *La Médecine moderne*, mai 1901.
- STADELMANN. — *Deutsche med. Wochens.*, juin 1901, n° 26.
- BERTHERAND. — *Bulletin de Thérapeutique*, 30 août 1901.
- LANÇON. — Thèse de Lyon, 1901.
- HIRSCHERON. — *Allg. Wien. med. Zeitung*, 1901, n° 13.
- LAUMONIER. — *Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, octobre 1901, n° 72.
- LUBLINSKI. — *Therap. Monatshefte*, octobre 1901, n° 10.
- BLUMENTHAL. — *Deutsche Aerzte Zeitung*, octobre 1901, n° 19.
- BURG. — Thèse de Lyon, 1901.
- SSADKOWSKI. — *Russkij Wratsch*, 1902, n° 18.
- VINCENZO. — *Gazzetta degli ospedali*, 1902, n° 48.
- ALBRECHT. — *Therapie den Gegenwart*, 1902, n° 10.
- D^r BLANC. — Thèse de Paris, 1903.
- RODILLON. — *Journal Pharm. et Chim.*, 1903.
- BARDET. — *Bull. gén. Thérap.*, 1903.
- VALENTINI. — *Deutsche med. Wochens.*, 1903, n° 16.
- Pharm. Produkte, der Farbwerke v. M. L. Brünning, Hoechst, 1903.
- BARRAL. — *Bull. Pharm. Lyon*, 1903.
- NEISSER. — *Berlin. klin. Woch.*, 25 juillet 1904.

- A. ASTRUC et G. PÉGURIER. — *Rép. de Pharm.*, 10 avril 1905.
P. BOURCET. — *Bull. Sc. pharmacol.*, 1905, n° 4.
G. PATEIN. — *Rép. de Pharm.*, 1905.
G. PÉGURIER et H. LAVAL. — *Union Pharm.*, 31 juillet 1905.
G. PÉGURIER. — *Rép. de Pharm.*, 10 août 1905.
ASTRE et BÉCAMEL. — *Bulletin de la Société chimique*, 1905.
SOLLE. — *Union Pharmaceutique*, 15 janvier 1906.
BRETIN. — *Bulletin de Pharmacie de Lyon*, janvier 1906.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS.	1

PREMIÈRE PARTIE

Étude chimique du pyramidon.

CHAPITRE PREMIER. — Formule et constitution chimique	5
CHAPITRE II. — Préparation	9
CHAPITRE III. — Propriétés physiques et chimiques.	40
CHAPITRE IV. — Réactions chimiques analytiques	47
CHAPITRE V. — Analyse	23

DEUXIÈME PARTIE

Étude pharmaceutique du pyramidon.

I. — <i>Les Incompatibilités du pyramidon.</i>	35
1° Oxydants	36
2° Halogènes.	41
3° Produits organisés influencés par les bases	41
4° Tannins et matières astringentes.	43
5° Composés mercuriels.	46
6° Combinaisons argentiques	47
7° Alcaloïdes.	48
8° Phénols	49
Tableau des incompatibles du pyramidon.	52

	Pages
II. — <i>Pharmacologie du pyramidon</i>	53
CHAPITRE PREMIER. — Modes d'administration et formulaire . . .	53
CHAPITRE II. — Propriétés physiologiques et recherche du pyra- midon dans les urines	56
CHAPITRE III. — Usages thérapeutiques	62
Contre-indications	66
CONCLUSIONS	69
BIBLIOGRAPHIE	71

LYON

IMPRIMERIE A. STORCK & C^{ie}

8, Rue de la Méditerranée, 8
